

主論文の要旨

Therapeutic Efficacy of Valproic Acid in a Combined Monocrotaline and Chronic Hypoxia Rat Model of Severe Pulmonary Hypertension

(重症肺高血圧モデルラットを用いたヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の肺高血圧に対する治療効果の検討)

東京女子医科大学大学院
内科系専攻循環器内科学分野
(指導：萩原誠久教授)

蘭 貝蒂

(PLOS ONE doi10.1371/journal.pone.0117211in press)

【要 旨】

肺高血圧症 (PH) は肺血管組織の進行性の増殖を伴う難治性疾患である。バルプロ酸 (VPA) は抗てんかん薬として使用される他、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) I 阻害薬として抗腫瘍効果なども報告されているが、PH に対する治療研究は少ない。本研究では、モノクロタリン (MCT) 単回投与及び慢性低酸素暴露 (CH) を併用した重症 PH モデルラットを作成し、VPA の治療効果を検討した。雄性 SD ラットを 4 群にわけた (n=6)。コントロール群：生理食塩水を単回皮下投与した。MCT/CH 群：MCT (60mg/kg) を単回皮下注射後 CH 下 3-5 週間暴露した。予防群/予防対照群：MCT 注射 CH 暴露開始から 3 週間の間毎日 VPA/Vehicle を投与した。治療群/治療対照群：MCT 注射 CH 暴露 3 週間後から 5 週間後まで毎日 VPA/Vehicle を投与した。3 週間後、コントロール群と比較して MCT/CH 群の右心室収縮圧が上昇し、右心室肥大をきたしていた。肺血管の中膜肥厚、小動脈の筋性化、細胞増殖、炎症反応の上昇がみられた。予防対照群と比較して、予防群ではこれら PH 進行の指標はいずれも低く抑えられていた。治療対照群と比較して、治療群ではこれら PH 進行の指標の有意の改善効果が認められた。VPA は重症 PH の発症を抑制し、発症後の PH の進行も改善した。本研究により HDAC 阻害薬が重症 PH の治療に有効である可能性が示唆された。